

中華民國專利公報 (19)(12)

(11)公告編號：175398

(44)中華民國80年(1991)12月21日

發明

全 2 頁

(51)Int.C15:C07D499/04

(54)名稱：2 β -取代-甲基-青黴素衍生物之製備方法

(21)申請案號：78101493

(22)申請日期：中華民國78年(1989)03月01日

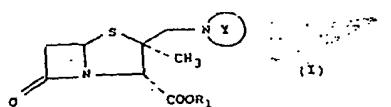
(72)發明人：

島居滋	日本
田中秀雄	日本
田中基明	日本
山田省三	日本
中井章	日本

(71)申請人：

大鵬藥品工業股份有限公司	日本
大塚化學股份有限公司	日本

(74)代理人：柳軒群先生

1
[57]申請專利範圍：1.一種製備如下式之2 β -取代的甲基青黴素化合物之方法

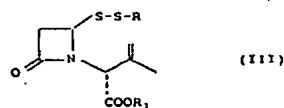
其中 N°Y 為呪唑基、咪唑基，1，2，3-三唑基，1，2，4-三唑基，四唑基，苯骈三唑基，苯骈呪唑基或苯骈咪唑基，其各個可具有1至3個選自下列羣中的取代基： C_1-C_6 直鏈或支鏈烷基， C_1-C_6 直鏈或支鏈烷氧基， C_2-C_6 醯基，胺基甲醯基， C_1-C_6 烷基取代的胺基甲醯基，鹵素原子，羟基，三氟甲基，硝基，胺基，甲醯基， C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烷氧基基團， C_3-C_6 烯基基團，在其苯環上可選擇地具有1至3個選自 C_1-C_6 烷基、鹵素原子與硝基之羣中的取代基之苄基基團，在其苯環上可選擇地具有1至

2

3個選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基與鹵素原子之羣中的取代基之苯基，被1至3個苯基取代的 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷基硫基， C_1-C_6 烷基亞磺醯基和 C_1-C_6 烷基磺醯基，以及 R_1 為一青黴素羧基保護基團，其係擇自包括甲基、乙基、丙基、丁基、三級丁基、1，1-二甲基丙基、1-環丙基甲基、2-氯基-1，1-二甲基乙基、溴苯甲醯基甲基、 p -硝基苯甲醯基甲基、二甲基胺基甲基、甲基硫基甲基、丙基硫基甲基、丁二酰亞胺基甲基、三氯乙基、1，1-二甲基-2-丙烯基、1，3-二甲基-3-丁烯基、苄基、二苯基甲基、三苯甲基、 p -硝基苄基、 p -甲氧基苄基、二(p -甲氧基苯基)甲基、乙醯基氨基甲基、乙醯基氨基乙基、丙醯基氨基乙基、特戊醯基氨基甲基、特戊醯基氨基乙基、特戊醯基氨基丙基、苯甲醯基氨基甲基、苯甲醯基氨基乙基、苄基羧基氨基甲基、環己基

羧基氨基甲基、甲氨基甲基、乙氨基甲基、苄氨基甲基、3-酰基、巴豆内酯-4-基、四氢哌啶基、二甲基氨基烷基、三氯烷基、吡啶-1-氧化物-2-甲基与喹啉-1-氧化物-2-甲基。

該方法包括於一溶劑內以及在...為銀、汞、鉛、銅、鉛或鈀的有機羧酸鹽、羧酸鹽或氧化物的金屬化合物之存在下令一具下列式(Ⅲ)之吖丁啶酮二硫化物化合物與一具下列式(IV)之含氮雜環化合物起反應：



(其中R₁如上述定義，而R為-5-或6-員雜環基團，該雜環基團含有1至4個氮原子且又可含有一氮或硫原子作為其環結構中的雜原子，並且可選擇性地與一本環融合以及選擇性地具有1至3個擇自包括C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、鹼素原子、硝基、苯基、甲苯基、二甲苯基、苄基、苯乙基與三苯甲基)，



(其中-N^Y如上述定義)，

其中該金屬化合物之用量約為1.5至5莫耳／莫耳式(Ⅲ)化合物，式(IV)化合物之用量約為2至20莫耳／莫耳式(Ⅲ)化合物，以及該反應係在一為20至100℃之溫度下進行。

2. 如申請專利範圍第1項的方法，其中-N^Y為吡唑-1-基、咪唑-1-基、1，2，3-三唑-1-基、1，2，3-三唑-2-基、1，2，4-三唑-1-基、1，2，4-三唑-4-基、四唑-1-基、四唑-2-基、苯并三唑-1-基、苯并吡唑-1-基或苯并咪唑-1-基，其各個可具有1至3個選自下列羣中的取代基：C₁-C₆直鏈或支鏈烷基，

C₁-C₆直鏈或支鏈烷基、C₂-C₆酯基、胺基甲酯基、C₁-C₆烷基取代的胺基甲酯基、鹼素原子、羥基、三氟甲基、硝基、羧基、甲酯基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷基、C₃-C₆烯基與基亞磺酸基，在其苯環上可選擇地具有1至3個選自C₁-C₆烷基、鹼素原子與硝基之羣中的取代基之苄氨基甲基、在其苯環上可選擇地具有1至3個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基與鹼素原子之羣中的取代基之苯基，被1至3個苯基取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺酸基和C₁-C₆烷基磺酸基。

15. 3. 如申請專利範圍第1項的方法，其中R為苯并噁唑-2-基、2-噁唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、1，3-噁唑-2-基、1，3，4-噁二唑-2-基、1，3，4，5-噁三唑-2-基、1，3-噁唑-2-基、1，3，4，5-噁三唑-2-基、1-甲基咪唑-2-基、1-甲基苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、1-甲基四唑-5-基、5-甲基-1，3，4-噁二唑-2-基或4-甲基-噁唑-2-基。

20. 4. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該金屬化合物為銀、汞或鉛的醋酸鹽、或氧化物。

25. 5. 如申請專利範圍第4項的方法，其中該金屬化合物為氧化汞、醋酸汞或醋酸鉛。

6. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該金屬化合物之用量約為2至3莫耳／莫耳式(Ⅲ)化合物。

30. 7. 如申請專利範圍第1項的方法，其中該反應係在一約為50至70℃溫度下進行的，反應時間為0.5至24小時。

35. 8. 如申請專利範圍第1項的方法，其中式(IV)化合物之用量約為2至10莫耳／莫耳式(Ⅲ)化合物。